Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. Max Baur.

Über Samandarin und seine Umwandlungsprodukte, insbesondere das Samandaron

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Werner Esser
approb. Zahnarzt aus Dortmund

Marburg-L. 1935
Buchdruckerei A. Zetl Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 14. Mai 1935

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent: Professor Dr. med. Otto Geßner
Korreferent: Professor Dr. med. Max Baur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsübersicht.

Seite

A. Einleitung. 5—6

B. Experimenteller Teil. 7—47

I. **Allgemeine Wirkung, insbesondere die Krampfwirkung von Samandarin und Samandaron.** 8—20

1. Versuche an Kaltblütern. 8—14

a) Salamanderlarven
b) Frösche

2. Versuche an Warmblütern. 14—20

a) Mäuse
b) Kaninchen.

II. **Analeptische Wirkung von Samandarin und Samandaron.** 20—30

a) Salamanderlarven
b) Kaninchen.

III. **Blutdruckversuche mit Samandarin und Samandaron am Kaninchen.** 30—34

IV. **Lokalanästhetische Wirkung von Samandarin und Samandaron nach Versuchen an der Hornhaut des Kaninchenauges.** 34—35

V. **Versuche am Katzenauge in situ** (Prüfung auf Pupillenwirkung). 35—36

Seite

VI. Wirkung von Samandarin und Samandaron auf isolierte Organe. 36—41

a) Herz
b) Gefäße
c) Darm

VII. Die pharmakologische Wirkung verschiedener anderer Umwandlungsprodukte des Samandarins und die Prüfung von Solanidin und Solanin auf Krampfwirkung. 41—47

1. Umwandlungsprodukte des Samandarins.

2. Solanidin und Solanin.

C. Besprechung der Versuchsergebnisse. 47—48

D. Zusammenfassung. 49—52

A. Einleitung.

Die vorliegenden Untersuchungen stellen zum Teil eine Fortsetzung der Untersuchungen von *Geßner* [1–5] sowie von *Geßner* und *Möllenhoff* [7] dar, und sind somit als weitere Beiträge zur Pharmakologie des Salamandergiftes, insbesondere des Hauptalkaloides Samandarin anzusehen, dessen 1930 von *Geßner* und *Craemer* [6] angeregte chemische Erforschung durch *Schöpf* und seinen Mitarbeiter *Braun* [9] bedeutend gefördert worden ist. *Schöpf* und *Braun* konnten in ihren umfangreichen chemischen Untersuchungen bisher ermitteln, daß das Samandarin das Hauptalkaloid des Salamandergiftes darstellt und daß diese Base, welche *Schöpf* und *Braun* aus dem Giftdrüsensekret sowohl des Feuersalamanders als auch des Alpensalamanders erstmalig kristallisiert und mit einem Schmelzpunkt von 187-188° isolieren und als $C_{19}H_{31}O_2N$ (Mol.Gew. 305,4) analysieren konnten, in ihrem Aufbau, soweit bisher erforscht, von den meisten bekannten Alkaloiden erheblich abweicht. Nach *Schöpf* deuten die bisherigen Ergebnisse der chemischen Konstitutionserforschung des Samandarins darauf hin, daß diese tierische Base „einer neuen Gruppe von Alkaloiden anzugehören scheint, zu der von pflanzlichen Alkaloiden anscheinend nur noch das bisher nur sehr wenig untersuchte Solanidin, das Aglukon des Solanins aus der Kartoffel gehören könnte."

Das Samandarin ist eine gesättigte Verbindung und stellt ein sekundäres Amin dar. Von den 2 Sauerstoffatomen gehört das eine zu einem sekundären alkoholischen Hydroxyl, das andere ist ein Aethersauerstoffatom. Im Samandarin liegen 5 Ringsysteme vor, von denen zwei heterozyklische (geschlossen durch das sekundäre Stickstoffatom bezw. durch das Äther-Sauerstoffatom) und drei karbozyklische, und zwar hydrierte Ringe darstellen.

Die zur Ermittlung der Konstitution erforderlichen Umsetzungen des Samandarins ergaben eine Reihe von Umwandlungsprodukten, von denen mir zu pharmakologischen Untersuchungen die folgenden Stoffe, allerdings mit Ausnahme des Samandarons, nur in sehr geringer Menge, zur Verfügung standen:

N-Methylsamandarinjodmethylat, Des-N-Dimethylsamandarin, Samandaron, N-Benzoylsamandaron, Oxydihydro-des-N-dimethylsamandaron, Methyl- und Phenyl-Samandiol, Methyl- und Phenyl-Samandion, Samandeson.

Da von allen Umwandlungsprodukten des Samandarins das durch Oxydation des Samandarins mit Chromsäure entstehende Keton Samandaron $C_{19}H_{29}O_2N$ die größte Wirksamkeit aufwies und durch seinen Wirkungscharakter das stärkste Interesse beanspruchte, wurde das Samandaron zusammen mit Samandarin vergleichend pharmakologisch geprüft, soweit die beschränkt zur Verfügung stehende Menge es gestattete. Diese Untersuchungen bilden den Hauptinhalt der Arbeit, während die übrigen Umwandlungsprodukte des Samandarins, schon mit Rücksicht auf die sehr geringe Menge, nur orientierend geprüft werden konnten, wobei insbesondere auf eine etwaige Krampfwirkung geachtet wurde. Mit Rücksicht auf die von *Schöpf* vermutete chemische Verwandtschaft des Samandarins mit dem Solanidin wurde auch dieses Alkaloid und das Solanin selbst auf Krampfwirkung untersucht. Die Untersuchungen führte ich im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg von Anfang Dezember 1934 bis Ende März 1935 auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. med. Geßner durch.

B. Experimenteller Teil.

Vorbemerkungen: Samandarin, $C_{19}H_{31}O_2N$ (Mol. Gew. 305,4; Schmelzpunkt 187-188°) und Samandaron $C_{19}H_{29}O_2N$ (Mol. Gew. 303,4; Schmelzpunkt 191-192°) wurden in Form ihrer wasserlöslichen Chlorhydrate verwendet. Das Samandarinchlorhydrat (Schmelzpunkt 322°) lag uns in der reinen kristallisierten, von Herrn Prof. Schöpf gelieferten Form in ausreichender Menge vor*) und wurde mit warmer bikarbonatfreier Ringerlösung zu einer Stammlösung 1:500 oder 1:1000 angesetzt. Das Samandaronchlorhydrat stellte ich in Lösung derart her, daß die entsprechende Menge Samandaronbase (im ganzen standen mir etwa 0,25 g Substanz zur Verfügung) mit der äquimolaren Menge Salzsäure (n/1-HCl) vermischt und dann unter Zusatz der notwendigen Menge bikarbonatfreier, erwärmter Ringerlösung eine Stammlösung 1:1000 hergestellt wurde. Die Stammlösungen hatten ein p_H von etwa 6,0 und hielten sich, ohne daß Kristalle ausfielen, wochenlang klar und gebrauchsfähig. Im übrigen wurde bereits von *Geßner*[5]) ermittelt, daß Samandarinlösungen selbst nach 5 Wochen keinerlei Wirkungsabnahme aufwiesen.

In der allgemeinen Versuchsanordnung hielt ich mich an die Angaben von *Geßner*[1–4] sowie von *Geßner* und *Möllenhoff*[7], bezüglich Einzelheiten wird auf die Dissertation von *Möllenhoff*[8] verwiesen. Außerdem finden sich, soweit es erforderlich schien, bei den einzelnen Abschnitten, so bei den Versuchen über die analeptische Wirkung und über die Blutdruckwirkung, besondere Angaben über die Versuchsanordnung.

*) Für die Ueberlassung der wertvollen Präparate sage ich Herrn Professor Dr. C. Schöpf, Direktor des Institutes für Organische Chemie an der Technischen Hochschule in Darmstadt, meinen verbindlichsten Dank.

I. Allgemeine Wirkung, insbesondere die Krampfwirkung von Samandarin und Samandaron.

Vorversuche ergaben, daß Samandaron sehr wirksam und ein ausgesprochenes Krampfgift ist. Aus diesem Grunde erschien es mir sehr angebracht, Samandarin und Samandaron vergleichend pharmakologisch zu prüfen, wobei sowohl auf die Qualität als auch auf die Quantität der Wirkung beider Stoffe besonderes Augenmerk gerichtet wurde.

1. Versuche an Kaltblütern.

a) Salamanderlarven.

Die Larven des Feuersalamanders wurden aus den von *Geßner*[10, 11] schon mehrfach angegebenen Gründen als Versuchstiere gewählt. Zu einer Versuchsreihe wurden immer nur Larven von einem Muttertier genommen, um dadurch die Gewähr für eine möglichst gleiche Reaktionsweise der Tiere zu haben. Die Tiere kamen in gleichgroße Schälchen mit der gleichen Flüssigkeitsmenge (10 ccm). Die Konzentrationen wurden durch Verdünnen der Stammlösungen mit Leitungswasser möglichst kurz vor Beginn der Versuche angesetzt*) und dafür gesorgt, daß während der Versuche die Temperatur konstant blieb. In jede Schale wurde eine Larve gesetzt, und die Zeit bis zum Eintritt der Krämpfe bezw. Lähmung festgestellt.

Versuche in Tabelle 1 s. Seite 9.

Wie bei diesen Versuchen traten auch in anderen ähnlich verlaufenden Versuchen bei wirksamen Konzentrationen sehr bald heftige, erst klonische, dann tonische Krämpfe auf. Das Vergiftungsbild glich qualitativ ganz den durch Samandarin an Feuersalamanderlarven bedingten

*) Ein Ausfallen der Basen in dem schwach alkalischen Leitungswasser und dadurch bedingte Abnahme der Wirksamkeit konnte nicht beobachtet werden und war auch bei den geringen Konzentrationen nicht zu erwarten.

Tabelle 1.

Bestimmung der krampfmachenden und der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Samandaron an Feuersalamanderlarven.

Konzentrationen von Samandaron	Zeit bis Beginn der Krämpfe in Minuten	Zeit bis Lähmung in Minuten
1: 10.000	7	35
1: 12.500	10	45
1: 25.000	20	55
1: 33.000	26	71
1: 50.000	41	127
1: 75.000	103	225
1:100.000	120	236
1:125.000	nach 12 Std. keine Wirkung	keine Lähmung

Anmerkung: In allen Fällen trat volle Erholung ein.

Vergiftungserscheinungen. Die Krämpfe hörten nach einer gewissen Zeit auf, und es trat völlige Lähmung ein. Als Lähmung wurde der Zustand bezeichnet, in dem die Tiere Rückenlage ertrugen und weder auf Reize reagierten noch spontan Bewegungen ausführten. Während der Lähmung blieb die leicht zu beobachtende Herztätigkeit normal. Nach Eintritt der Lähmung wurden die Tiere in frisches Leitungswasser gebracht und die Zeit bis zur Erholung beobachtet. Als erholt wurden die Larven bezeichnet, wenn sie wieder normale Lage einnahmen und wieder spontan Bewegungen ausführten.

Aus Tabelle 1 ergibt sich als krampfmachende Schwellenkonzentration für Samandaron eine Lösung von 1 : 100000, während bei einer Lösung von 1 : 125000 selbst nach 12 Stunden keine Krämpfe eingetreten waren. Die krampfmachende Schwellenkonzentration war zugleich die

lähmende Schwellenkonzentration, d. h. in allen Fällen, wo Krämpfe auftraten, kam es, und zwar bei steigender Konzentration um so schneller, zur Lähmung.

Wie *Möllenhoff*[8] für Samandarin untersuchte ich, wie aus Tabelle 2, die Vergleichsversuche mit Samandarin und Samandaron enthält, hervorgeht, den Einfluß des P_H der Lösungen auf die Wirksamkeit von Samandaron.

Tabelle 2.

Einfluß des P_H auf die Wirksamkeit der Lösungen von Samandarin und Samandaron. (Pufferung mit $NaHCO_3$) Temperatur 18° Cels.

Konzentrationen		Samandarin $P_H = 7{,}4$	Samandarin $P_H = 7{,}8$	Samandaron $P_H = 7{,}4$	Samandaron $P_H = 7{,}8$
1:10000	K	50	25	15	10
	L	90	52	50	38
	E	252	205	238	291
1:25000	K	155	62	49	23
	L	217	92	114	76
	E	308	243	245	247
1:50000	K	—	166	106	52
	L	22 Std.	234	179	112
	E	+	281	254	262

K = Krämpfe, L = Lähmung, E = Erholung
Zahlen = Zeit in Minuten, Std. = Stunden

Zur Ergänzung der Versuche von *Möllenhoff*[8] setzte ich eine Versuchsreihe an, in der ich die Wasserstoffionenkonzentration durch Phosphatpuffermischungen (gleiche Teile Phosphatpuffermischung und Leitungswasser) zuverlässig dosierte. Vor Ausführung der Hauptversuche stellte ich fest, daß die Larven durch die entsprechende Phosphatpuffermischung (gleiche Teile Mischung und Leitungswasser) innerhalb von 24 Stunden nicht geschädigt wurden.

Tabelle 3.

Einfluß des P_H auf die Wirksamkeit der Lösungen von Samandarin und Samandaron. (Pufferung durch Phosphatpuffer) Temperatur 20° Cels.

Konzentrationen		Samandarin P_H = 7,4	Samandarin P_H = 7,8	Samandaron P_H = 7,4	Samandaron P_H 7,8
1 : 5000	K	27	14	9	6
	L	47	31	37	26
1 : 10000	K	45	38	18	12
	L	77	57	58	35
1 : 25000	K	87	83	35	25
	L	148	141	110	73
1 : 50000	K	272	207	97	69
	L	327	261	208	142

Erholung trat in allen Fällen ein. K Krämpfe, L Lähmung. Zahlen = Zeit in Minuten.

Aus der Tabelle 2 und 3 ergibt sich in Bestätigung der Befunde von *Möllenhoff*[7] ein erheblicher Einfluß des p_H der Salamanderalkaloidlösungen auf die Wirksamkeit dergestalt, daß mit steigendem p_H, also mit Zunahme der Alkaleszenz der Lösungen, die Wirksamkeit des Samandarins und, wie ich feststellen konnte, auch des Samandarons erheblich zunahm. Außerdem ergibt der Vergleich der Werte von Tabelle 2 und 3 wie für Samandarin so auch für Samandaron einen deutlichen Einfluß der Temperatur auf die Wirksamkeit der Lösungen, der aber im einzelnen da schon bekannt, nicht weiter verfolgt wurde.

b) Frösche.

Zu diesen Versuchen verwendete ich nur Wasserfrösche (Rana esculenta), die ich zwecks Ermittlung des wirklichen Körpergewichtes vor den Versuchen trocken gesetzt, und denen ich vor dem Wiegen den Harn abge-

presst hatte. Die Samandaronlösung wurde mit einer mit langer Kanüle versehenen Rekordspritze in den Bauchlymphsack gespritzt, und zwar vom Mundboden aus, um Verluste durch Wiederausfließen der Injektionsflüssigkeit zu vermeiden. Nach der Injektion wurden die Frösche zur weiteren Beobachtung unter eine Glasglocke gesetzt.

Versuch vom 17. XII. 1934.

Rana esculenta, 40,0 g.

16^{15} 0,75 ccm Samandaron 1 : 1000 0,019 g kg (große Dosis) in den Bauchlymphsack injiziert. Sofort sehr unruhig, springt gegen die Glasglocke.

16^{30} Frosch sitzt eigenartig geduckt (Katzenbuckelstellung). Bei Bestreichen des Rückens quakt das Tier (Quakreflex erhöht).

16^{40} Plötzlich heftige klonische Krämpfe. Das Tier fliegt dabei unter der Glocke hin und her und fällt unter Fortbestehen der äußerst heftigen Krämpfe auf den Rücken. Die klonischen Krämpfe gehen dann in Streckkrämpfe über. Starke Schleimabsonderung der Haut.

16^{45} Die heftigen Anfälle haben sich inzwischen mehrfach wiederholt und hören nun auf. Jetzt etwa jede Sekunde Streckkrämpfe, besonders der hinteren Extremitäten (Tetanus).

17^{00} Die Streckkrämpfe dauern noch an.

17^{30} Frosch liegt in Streckstellung, ohne eigentliche Krämpfe zu zeigen. Dafür fibrilläre Zuckungen.

17^{45} Frosch liegt seit 12 Minuten ganz bewegungslos, bekommt dann plötzlich wieder heftige Streckkrämpfe.

18^{15} Frosch reagiert nicht mehr auf äußere Reize.

18^{30} Frosch ist reaktionslos, Reflexe erloschen.

18^{32} Herzfenster: Das Herz schlägt noch.

19^{15} Das Herz schlägt noch.

Am anderen Morgen schlägt das Herz nicht mehr.

Wie bei diesem Versuch beobachtete ich auch bei allen anderen Froschversuchen zuerst eine gesteigerte Erregbarkeit. Die Tiere saßen geduckt (Katzenbuckelstellung), bei Bestreichen der Rückenhaut quakten sie. Plötzlich bekamen sie heftige klonische Krämpfe, durch die sie gegen die Glockenwand geschleudert wurden. Die klonischen Krämpfe machten langsam tonischen Krämpfen Platz. Die Krämpfe wurden immer schwächer, bis vollkommene Lähmung eintrat. Herzstillstand häufig erst nach 70—90 Stunden.

Bemerkenswert erscheint die auch bei Salamanderlarven und Kaninchen gemachte Beobachtung, daß die Tiere kurz vor Ausbruch der klonischen Krämpfe Rückwärtsbewegungen ausführten. In Durchschneidungsversuchen am Gehirn und Rückenmark der Frösche konnte ich feststellen, daß die Angriffspunkte von Samandaron am Zentralnervensystem des Frosches die gleichen sind, wie die von *Geßner*[1, 2] ermittelten Angriffspunkte der Krampfwirkung des Samandarins.

In Reihenversuchen ermittelte ich nun die eben wirksame bis eben tödliche Dosis von Samandaron an Wasserfröschen von einem durchschnittlichen Gewicht von 30 g.

Die Tabelle 4 (Seite 14) ergibt, daß die geringste krampfmachende Dosis von Samandaron für Wasserfrösche 0,0131 g kg betrug, während die Dosis letalis minima zu 0,0187 g kg Tier ermittelt wurde. *Möllenhoff*[3] fand für Samandarin 0,0189 g kg als D. l. m. für Wasserfrösche.

Somit wirken Samandarin und Samandaron an Rana esculenta qualitativ und quantitativ gleich.

Tabelle 4.

Ermittlung der eben wirksamen und der eben tödlichen Dosis (D. l. m.) von Samandaron für Frösche (Rana esculenta) bei Injektionen in den Bauchlymphsack.

Samandaron in g pro kg Tier	Wirkung
0,0119	00
0,0122	00
0,0131	0
0,0133	0
0,0150	0
0,0169	0
0,0180	0
0,0184	0
0,0186	0
0,0187	-
0,0188	∓
0,0195	∓
0,0233	∓
0,0246	+
0,0270	+

00 keine Vergiftungserscheinungen, 0 Krämpfe, aber Erholung
- tot

2. Versuche an Warmblütern.

a) Mäuse

Zu diesen Versuchen wurden männliche weiße Mäuse verwendet. Die Tiere wurden nüchtern gewogen und in nüchternem Zustand injiziert. Zur Erhöhung der Genauigkeit der Dosierung benutzte ich nur Lieberg-Glasspritzen von $^1/_4$, $^1/_2$ und 1 ccm Inhalt mit sehr feiner Unterteilung und verwendete nur feine Kanülen.

Samandaron subkutan.

Maus 18,1 g. Versuch vom 18. XII. 1934.
11^{12} 0,1 ccm Samandaron 1 : 1000 0,0055 g kg (mittlere Dosis) subkutan injiziert.

11^{47} Tier sitzt eigentümlich geduckt; bei Berührung piept die Maus. Schwanz vorübergehend in Standartenstellung. (s. Abbildung 2a bei Möllenhoff.) Keine Reflexsteigerung. Atmung beschleunigt, vertieft und stoßweise (Krampfatmung).

11^{52} Anscheinend normal, Atmung aber immer noch vertieft und stoßweise.

11^{57} Standartenstellung des Schwanzes, keine Krampfneigung.

12^{01} Schwache klonische Zuckungen.

12^{02} Neuer Anfall. Diesmal heftige klonische Krämpfe. Tier wird dabei hochgeschleudert, piept und zeigt Standartenstellung des Schwanzes; anschließend typische halbkreisförmige Haltung des Schwanzes nach vorn. (Siehe Abb. 2b bei Möllenhoff.)

12^{03} Zurückgehen der typischen Schwanzstellung.

12^{07} Nach Hochheben des Tieres mit der Pinzette schwache Standartenstellung des Schwanzes, schwache Zukkungen. Maus läuft wieder umher.

12^{10} Erholt sich weiter zusehends.

16^{00} Volle Erholung.

Samandaron intravenös.

Die Lösung wurde mit einer feinen Kanüle in eine der 4 Venen des zuvor durch warmes Wasser erwärmten Schwanzes injiziert. Die Injektionsdauer betrug stets 30 Sekunden. Die Menge der Injektionsflüssigkeit belief sich höchstens auf 0,5 ccm.

Versuch vom 18. XII. 1934.

Maus 18,03 g.

12^{42} 0,47 ccm Samandaron 1 : 10000 0,0026 g kg intravenös.

12^{43} Sofort nach Losbinden leichte klonische Krämpfe, aber keine Streckkrämpfe. Schwanz kurze Zeit in Standartenstellung.

12^{15} Kurzes Hochhüpfen des Tieres mit Standartenstellung des Schwanzes. Wiederholt sich einige Male.
12^{16} Piepen, heftige klonische Krämpfe. Die Maus wird dabei um ihre Längsachse gewirbelt; dann wieder typische Schwanzstellung.
12^{17} Piepen und klonische Krämpfe. Vertiefte, beschleunigte und stoßweise Atmung (Krampfatmung).
12^{19} Neuer Anfall, etwa 30 Sekunden anhaltend.
12^{50} Neuer Anfall, Tier steigt auf den Hinterpfoten hoch („Männchen"). Dabei Standartenstellung des Schwanzes, Zähneknirschen, Schaumabsonderung am Maul.
12^{52} Unverändert.
12^{53} Tier sitzt anscheinend normal. Reflexsteigerung.
12^{55} Neuer Anfall mit Zähneknirschen und Standartenstellung des Schwanzes, der dann wieder halbkreisförmig nach vorn übergeschlagen wird. Dauer etwa 30 Sekunden.
12^{58} Heftige Putzbewegungen, sitzt in „Männchenstellung" mit erhobenen Vorderpfötchen einige Sekunden lang.
12^{59} Plötzliches Aufrichten auf Hinterpfoten, Zähneknirschen, Schwanz halbkreisförmig nach vorn.
13^{00} Standartenstellung des Schwanzes, Tier sehr unruhig, läuft blitzschnell auf dem Tisch hin und her.
13^{01} Plötzlich Schleuderkrämpfe, anschließend Streckkrampf mit Opisthotonus und Aufhören der Atmung.
13^{02} Atemstillstand endgültig, Tier tot
13^{04} Sektionsbefund: Herz schlägt noch längere Zeit.

Dieser und andere Versuche an Mäusen bei intravenöser Injektion ergaben dieselben Vergiftungserscheinungen wie bei subkutaner Injektion, nur lief das Vergiftungsbild nach intravenöser Einspritzung viel schneller ab. Bei größeren Dosen waren die Tiere schon am Schluß der 30 Sekunden dauernden Einspritzung tot.

Der Tod trat in allen Fällen durch primäre Atemlähmung ein.

Im übrigen ergaben meine Versuche mit Samandaron an der Maus, daß wie beim Frosch Samandaron und Samandarin qualitativ gleiche Wirkung aufwiesen.

Wie beim Frosch wurde auch bei der Maus in Reihenversuchen die Wirksamheit, insbesondere die D.l.m. nach subkutaner und intravenöser Injektion ermittelt.

Zusammenstellung dieser Versuche in der folgenden Tabelle 5:

Tabelle 5.

Ermittlung der Dosis letalis minima von Samandaron für weiße Mäuse.

a) subkutan:		b) intravenös:	
Samandaron-HCl g pro 1 kg	Wirkung	Samandaron-HCl g pro 1 kg	Wirkung
0,0030	00	0,0003	00
0,0039	00	0,0008	00
0,0045	00	0,0010	00
0,0055	0	0,0020	00
0,0058	0	0,0024	00
0,0060	0	0,0025	0
0,0062	+	0,0026	+
0,0071	+	0,0026	+
0,0075	+	0,0028	+
0,0082	+	0,0030	+
0,0085	+	0,0031	+
0,0090	+	0,0032	+

00 keine Wirkung, 0 Krämpfe, aber nachfolgende Erholung
\+ Krämpfe mit nachfolgendem Tod.

Aus Tabelle 5 ergibt sich bei subkutaner Injektion als eben krampfmachende Dosis 0,0055 g kg, als tödliche Dosis (D.l.m.) 0,0062 g kg, bei intravenöser Injektion als eben krampfmachende Dosis 0,0025 g kg, als tödliche

Dosis 0,0026 g kg, während *Möllenhoff*[8] für Samandarin bei subkutaner Injektion 0,0034 g kg, bei intravenöser Injektion 0,0019 g kg Tier als D. l. m. ermittelte. Die Versuche zeigen also, daß bei weißen Mäusen das Samandarin dem Samandaron qualitativ gleich, quantitativ überlegen ist.

b) Kaninchen.

Da mir nur eine verhältnismäßig kleine Menge Samandaron zur Verfügung stand, konnten an Kaninchen in der Hauptsache nur Versuche bei intravenöser Injektion und auch da nur in beschränkter Anzahl ausgeführt werden.

Versuch vom 19. II. 1935.

Kaninchen 2340 g.

12^{07} 3,5 ccm Samandaron 1 : 1000 0,0015 g kg intravenös (Ohrvene) injiziert. Dauer der Injektion 1 Min. Gegen Schluß der Injektion heftige klonische Krämpfe und stark beschleunigte Atmung. Beim Öffnen des Kaninchenkastens heftiger Krampfanfall des Tieres, klonische Krämpfe (Schleuderkrämpfe), dann Tetanus, der sich allmählich löst und von neuem klonischen Krämpfen Platz macht. Heftige Kaukrämpfe, Verdrehen der Augen. Tier liegt auf der Seite.

12^{13} Zehen-, Schwanz- und Hornhautreflexe aufgehoben.

12^{15} Krämpfe dauern an, besonders heftige klonische Zukkungen der Vorderpfoten. Immer noch heftige Kaukrämpfe.

12^{20} Kaukrämpfe haben nachgelassen.

12^{25} Krämpfe werden seltener. Atmung sehr vertieft.

12^{30} Kopf in Streckstellung, dabei klonische Krämpfe im Gebiet des Facialis. Tier liegt ruhig auf der Seite. Reflexe an der Hornhaut des Auges wieder auslösbar.

12^{31} Tier richtet den Kopf auf, Ohren sind aufgerichtet. Keine Krämpfe mehr.

12^{47} Tier nimmt Bauchlage ein.
12^{54} Tier richtet sich in sitzende Stellung auf. Verhalten im übrigen normal.
13^{00} Tier hat sich erholt.

Versuch vom 26. II. 1935.

Kaninchen 1250 g.

8^{40} 2,5 ccm Samandaron 1 : 1000 0,002 g kg intravenös injiziert. Sofort nach Beendigung der Injektion und dem Herausnehmen aus dem Kaninchenkasten Kaukrämpfe, Aufrichten der Ohren, Vorschieben der Vorderpfoten, Rückwärtsgehen. Bleibt in sitzender Stellung.
8^{45} Heftige Kaukrämpfe mit Zähneknacken. Beißt in vorgehaltenen Glasstab so fest, daß man es an dem Stab hochheben kann.
8^{46} Tier nimmt Seitenlage ein. Zehenreflexe aufgehoben. Starke Streckkrämpfe mit Opisthotonus.
8^{47} Atmung sehr unregelmäßig und verlangsamt, typische Schnappatmung. Herzschlag unregelmäßig. Cornealreflex aufgehoben.
8^{51} Atemstillstand, Tier tot.
8^{52} Sektionsbefund: Herzflimmern, Herz mechanisch noch reizbar. Auffallend schnelles Eintreten der Muskelstarre.

Tabelle 6.

Die krampfmachenden und tödlichen Dosen von Samandaron und Samandarin für Kaninchen.

Dosis in g kg intravenös			
Samandaron 1 : 1000 (eigene Befunde)		Samandarin 1 : 1000 (nach Zahlen von Geßner)	
0,0005 g kg	00	0,0008 g kg	0
0,0010 g kg	0	0,0009 g kg	0
0,0015 g kg	0	0,0010 g kg	+
0,0020 g kg	+	0,0015 g kg	+

00 keine Wirkung, 0 Krämpfe, aber Erholung, + Krämpfe, aber tot.

Die Dosis letalis minima konnte nur nach intravenöser Injektion und nur annähernd bestimmt werden, da die zur Verfügung stehende Menge Samandaron zu weiteren Versuchen nicht ausreichte. Die D. l. m. lag teilweise bedeutend über den von *Geßner*[5] für Samandarin gefundenen Werten, Samandaron war also quantitativ geringer wirksam als Samandarin. Subkutan wurden nur zwei Versuche ausgeführt, die zeigten, daß auch hierbei, wie bei intravenöser Injektion, das Vergiftungsbild ganz dem nach Samandarin glich.

II. Analeptische Wirkung von Samandarin und Samandaron.

Da sowohl nach Samandarin von *Geßner* u. *Möllenhoff*[7]) als auch in den von mir angestellten Untersuchungen nach Samandaron an Mäusen und Kaninchen neben der typischen Krampfwirkung ein erheblich fördernder Einfluß auf die Atmung festgestellt werden konnte, war zu vermuten, daß beide Alkaloide analeptische Wirkung aufzuweisen haben würden. Um Samandarin und Samandaron auf eine solche analeptische Wirkung zu prüfen, untersuchte ich den Einfluß beider Alkaloide auf künstlich in Narkose versetzte Tiere. Die Hauptversuche führte ich dabei, teils aus Gründen der Materialersparnis an Substanz, teils um Tiere von gleicher Reaktionsfähigkeit in größerer Reihe als Versuchsobjekte zu haben, an Salamanderlarven aus, wie das *Geßner* und *Behrends*[10] zum Nachweis der analeptischen Wirkung des Coramins getan hatten. Auch bezüglich der Versuchsanordnung richtete ich mich bei diesem Teil der Untersuchungen nach den Angaben von *Geßner* und *Behrends*.

a) Salamanderlarven.

In den folgenden Versuchsreihen ging ich so vor, daß ich zunächst diejenigen Konzentrationen der verschiedenen

Narkotika suchte, welche durch Samandarin und Samandaron antagonistich beeinflußt werden sollten. Nach Ermittlung der geeigneten Konzentrationen der gewählten Narkotika führte ich die Hauptversuche aus. Je vier Tiere brachte ich in eine Narkotikumlösung und wartete die Lähmung ab; dann wurde je ein Tier in reines Leitungswasser gebracht (Kontrolle), die übrigen drei dagegen in verschiedene Konzentrationen von Samandarin und Samandaron. In den folgenden Tabellen 7 und 8 sind diese Versuche zusammengestellt. Tabelle 8 s. Seite 22.

Tabelle 7.

Analeptische Wirkung von Samandarin.

Salamanderlarven bis zur Lähmung in Narkotikumlösung, dann in Samandarin 1 : 10000 bezw. 1 : 15000 bezw. 1 : 25000 bezw. Leitungswasser (Kontrollen).

Narkotikum		Tiere nach d. L. in Leitungswasser (Kontrolle)	Tiere nach der Lähmung in Samandarin 1 : 10000	1 : 15000	1 : 25000
Aethylalkohol 1 : 100	L	67	65	65	64
	E	24	3	7	10
	K	—	48 (43)	83 (73)	107 (90)
Chloralhydrat 1 : 250	L	48	48	48	48
	E	106	5	10	19
	K	—	57 (46)	88 (75)	115 (92)
Avertin 1 : 25000	L	35	35	35	35
	E	39	4	7	11
	K	—	51 (42)	81 (65)	112 (92)
Veronal 1 : 200	L	83	83	83	83
	E	62	6	7	9
	K	—	50 (41)	83 (62)	108 (90)
Kava-Kava 1 : 200	L	35	35	35	35
	E	49	13	21	29
	K	—	52 (40)	87 (62)	107 (91)

Erklärung s. Seite 22 unter Tabelle 8.

Tabelle 8.

Analeptische Wirkung von Samandaron.
Salamanderlarven bis zur Lähmung in Narkotikumlösung, dann in Samandaron 1:15000 bezw. 1:25000 bezw. 1:50000 bezw. Leitungswasser (Kontrollen).

Narkotikum	Tiere nach d. L. in Leitungswasser (Kontrolle)		Tiere nach der Lähmung in Samandaron		
			1:15000	1:25000	1:50000
Aethyl-alkohol 1:100	L	65	65	65	65
	E	29	3	6	8
	K	—	32 (17)	43 (39)	59 (51)
Chloral-hydrat 1:500	L	89	89	89	89
	E	86	2	5	8
	K	—	32 (16)	61 (26)	103 (51)
Avertin 1:25000	L	40	40	40	40
	E	35	2	2	4
	K	—	25 (19)	49 (29)	77 (54)
Veronal 1:200	L	83	83	83	83
	E	62	4	6	8
	K	—	45 (18)	66 (27)	83 (52)
Kava Kava 1:200	L	35	35	35	35
	E	46	8	18	24
	K	—	25 (18)	50 (27)	71 (53)

L Zeit bis zum Eintritt der Lähmung in Minuten. E Zeit bis zum Eintritt der Erholung in Minuten. K Zeit bis zum Eintritt der Krämpfe in Minuten. Die eingeklammerten ( ) Zahlen geben die Zeit bis zum Eintritt der Krämpfe für Tiere ohne Vorbehandlung an.

Aus den Tabellen 7 und 8 ergibt sich zunächst, daß die Lähmung durch dasselbe Narkotikum bei den vier verschiedenen Tieren in genau derselben Zeit erfolgte, eine Bestätigung der Befunde von *Geßner*[11], daß die von einem Muttertier abstammenden Larven eine sehr große wenn nicht völlige Uebereinstimmung in der Reaktionsweise zeigen. Als Hauptergebnis aber zeigen Tabelle 7 und 8,

daß die gelähmten Larven, die nach der Lähmung in Samandarin- bezw. Samandaronlösungen gebracht wurden, sich in allen Fällen schneller erholten als die Larven, die nach der Lähmung in reines Leitungswasser gebracht worden waren, und daß die Erholung dauernd war. Ferner zeigte sich noch, daß bei den gelähmten Larven, die in Samandarin- bezw. Samandaronlösung gebracht wurden, die Krämpfe bedeutend später auftraten als bei den Larven, die von Anfang an in Samandarin- bezw. Samandaronlösungen von gleicher Konzentration gewesen waren.

In der nächsten Versuchsreihe ging ich noch weiter. Von je vier Larven brachte ich eine in Narkotikumlösung bis zur Lähmung, dann in reines Leitungswasser. Die zweite Larve kam bis zur Lähmung in die gleiche Narkotikumlösung. Nach Eintritt der Lähmung wurde dieser Narkotikumlösung Samandarin bezw. Samandaron zugegeben und beobachtet, ob und in welcher Zeit sich das Tier erholte und wann Krämpfe eintraten. Die dritte Larve kam in eine Lösung, die dieselbe Narkotikumkonzentration und gleichzeitig Samandarin bew. Samandaron enthielt. Hierbei wurde darauf geachtet, ob die Lähmung aufgehoben wurde und wann Krämpfe eintraten. Das vierte Tier endlich wurde zur Kontrolle in Samandarin bezw. Samandaron von gleicher Konzentration gebracht und die Zeit bis zum Beginn der Krämpfe festgestellt. Tabelle 9 Seite 24, Tabelle 10 Seite 25.

Aus Tabelle 9 und 10 ergibt sich, daß Samandarin und Samandaron, in geeigneten Konzentrationen der Narkotikumlösung nach Lähmung der Tiere zugesetzt, in der Lage waren, trotz Fortbestehen der Einwirkung der Narkotika die narkotische Wirkung schnell aufzuheben. Wenn Samandarin und Samandaron der Narkotikumlösung von Anfang an beigegeben waren, wenn somit beide Pharmaka gleichzeitig gereicht wurden, so blieb die narkotische Wirkung aus und es traten nach einer bestimmten Zeit

Tabelle 9.

Analeptische Wirkung von Samandarin.
Erst Narkotika, dann Leitungwasser (Kontrolle), bezw. Zusatz von Samandarin zur Narkotikumlösung. — Narkotika und Samandarin gleichzeitig.

Narkotikum	Tiere bis zur L. in Narkotikumlösung, dann in Leitungswasser	Erst Narkotikum, nach Lähmung **Zusatz** von Samandarin	Narkotikumlösung und Samandarin gleichzeitig
Konzentration	Kontrollen	Samandarin = 1:25000	
Aethylalkohol 1:100	L 65 E 15 K —	65 3 139	— — 166 (90)
Chloralhydrat 1:250	L 45 E 77 K —	45 2 147	— — 149 (102)
Avertin 1:25000	L 35 E 41 K —	35 10 136	— — 108 (46)
Konzentration	Kontrollen	Samandarin = 1:15000	
Veronal 1:160	L 56 E 39 K —	56 4 —	— — 151 (81)
Kava-Kava 1:400	L 72 E 35 K —	72 2 140	— — 135 (68)

L Lähmung, E Erholung, K Krämpfe, Zahlen Zeit in Min. Die Zahlen in Klammern ( ) geben die Zeit bis zum Auftreten der Krämpfe bei den Kontrolltieren an, die nur in Samandarinlösung waren.

Krämpfe auf. Der Eintritt der Krämpfe wurde auch bei diesen Versuchen durch das Narkotikum sehr lange hinausgezogen. Auffallend war, daß bei der Avertinnarkose der Larven die analeptische Wirkung von Samandarin und Samandaron nur langsam eintrat, während die analeptische Wirkung von Coramin gerade bei diesem Narkotikum sehr stark war (s. *Geßner* und *Behrends* [10]).

Tabelle 10.

Analeptische Wirkung von Samandaron. Narkotika, dann Leitungswasser (Kontrolle) bezw. Zusatz von Samandaron zur Narkotikumlösung — Narkotika und Samandaron gleichzeitig.

Narkotikum	Tiere bis zur L. in Narkotikumlösung, dann in Leitungswasser	Erst Narkotikum, nach Lähmung Zusatz von Samandaron	Narkotikumlösung und Samandaron gleichzeitig
Konzentration	Kontrollen	Samandaron 1 : 50000	
Äthylalkohol 1 : 100	L 65 E 15 K —	65 5 116	— — 119 (52)
Chloralhydrat 1 : 250	L 45 E 77 K —	45 2 137	— — 134 (66)
Avertin 1 : 25000	L 35 E 41 K —	35 12 127	— — 113 (49)
Konzentration	Kontrollen	Samandaron 1 : 50000	Samandaron 1 : 30000
Veronal 1 : 160	L 56 E 39 K —	56 5 —	— 118 (57)
Kava-Kava 1 : 400	L 72 E 55 K —	72 2 125	— — 118 (42)

L Lähmung, E Erholung, K Krämpfe, Zahlen Zeit in Min. Die Zahlen in Klammern ( ) geben die Zeit bis zum Auftreten der Krämpfe bei den Kontrolltieren an, die nur in Samandaronlösung waren.

b) Kaninchen.

Versuch vom 26. II. 1935.

Kaninchen weiß 2,21 kg.

9^{00} 11,05 ccm 20% Urethan 1 g kg subkutan injiziert.
11^{28} Tier liegt in ruhiger Narkose auf der Seite, Zehen-

und Schwanzreflexe aufgehoben, Cornealreflex erhalten. Atmung regelmäßig, 44 pro Minute.

11^{30} 1,1 ccm Samandarin 1 : 1000 intravenös 0,0005 g kg, Injektionsdauer 30 Sekunden.

11^{32} Tier richtet sich aus der Seitenlage auf und nimmt sofort die normale Lage ein und hält den Kopf hoch. Atmung stark beschleunigt und vertieft, 80 pro Min.

11^{34} Atmung 78 pro Min. Tier fällt allmählich wieder in Seitenlage und Schlaf.

11^{35} 1,1 ccm Samandarin 1 : 1000 intravenös 0,0005 g kg, Injektionsdauer 30 Sekunden. Sofort heftige Streckkrämpfe und Kaukrämpfe. Atmung vertieft und beschleunigt, etwa 100 pro Min. (wegen der Krämpfe nicht genau feststellbar).

11^{42} Atmung etwa 120 pro Min. Sehr starke Kaukrämpfe. Die heftigen Streckkrämpfe haben nachgelassen.

11^{45} Tier wieder in Seitenlage, keine Krämpfe mehr.

12^{15} Tier wieder in Narkose.

12^{45} Tier wird auf die Wärmeplatte gelegt. Atmung regelmäßig, etwas verlangsamt und vertieft.

Kaninchen grau 2,20 kg. Versuch vom 27. II. 1935.

11^{00} 11,0 ccm 20% Urethan 1 g/kg subkutan.

12^{00} Tier liegt in Seitenlage mit aufgehobenen Zehen- und Schwanzreflexen, Cornealreflex vorhanden. Atmung 28 pro Minute.

12^{01} 1,0 ccm Samandaron 1 : 1000 intravenös 0,00045 g kg. Injektionsdauer 15 Sekunden. Nach Beendigung der Injektion Beschleunigung der Atmung festzustellen, 66 pro Minute; sonst keine analeptische Wirkung. Zehen- und Schwanzreflexe bleiben aufgehoben.

12^{06} Zehen- und Schwanzreflexe jetzt wieder auslösbar. Kopf halb aufgerichtet, aber nicht gehoben. Tier bleibt in Seitenlage. Atmung noch beschleunigt, 58 pro Minute.

12^{09} 1,0 ccm Samandaron 1:1000 intravenös 0,00045 g kg. Tier richtet spontan den Kopf auf, kann aber den Kopf nicht hochhalten. Bleibt in halber Seitenlage liegen. Zehenreflexe nur schwach positiv. Atmung wieder beschleunigt, 85 pro Minute.
12^{12} Atmung 90 pro Minute.
12^{15} Atmung 88 pro Minute, sonst Zustand unverändert.
12^{18} 1,0 ccm Samandaron 1:1000 intravenös 0,00045 g kg. Sofort Aufrichten des Kopfes, Reflexe jetzt wieder auslösbar, aber kein Aufrichten des Tieres. Kopf wird zwar senkrecht gehalten, liegt aber auf dem Boden auf. Atmung noch mehr beschleunigt, 130 pro Minute.
12^{20} Atmung 86 pro Minute, Zustand sonst unverändert.
12^{25} Atmung 58 pro Minute.
12^{30} Atmung 40 pro Minute. Tier liegt wieder ganz in Seitenlage.
13^{15} Tier wieder „schlafend" in Seitenlage.

Aus diesen zwei Versuchen geht hervor, daß die Urethannarkose von Kaninchen sowohl durch Samandarin als auch durch Samandaron antagonistisch beeinflußt wurde. Während aber die Wirkung des Samandarons sehr schwach war, zeigte sich nach Samandarin eine erhebliche analeptische Wirkung, die nicht nur in einer Steigerung der Atemfrequenz und einer Vertiefung der Atmung, sondern auch in einer weitgehenden Aufhebung des Narkosezustandes zum Ausdruck kam. Die Reflexe kehrten wieder und das Tier erwachte fast sofort aus der Narkose und führte spontane Bewegungen aus.

An zwei weiteren Kaninchen wurde mit Paraldehyd, das peroral verabreicht wurde, ein „Schlaf" erzeugt, in dem die Zehen- und Schwanzreflexe nicht völlig aufgehoben, aber sehr stark abgeschwächt waren. Es lag in den folgenden Versuchen somit keine volle Narkose vor,

und es war daher zu erwarten, daß gegenüber dieser schwächeren narkotischen Wirkung der gewählten Paraldehyddosis der Antagonismus des Samandarins und Samandarons noch stärker in die Erscheinung treten würde.

Versuch vom 4. III. 1935.

Kaninchen schwarz 2,145 kg.

17^{00} 2,14 g Paraldehyd peroral = 1 g kg.

17^{50} Tier liegt in ruhigem „Schlaf" in Seitenlage, Zehenreflexe abgeschwächt, aber nicht aufgehoben. Atmung 36 pro Minute.

17^{51} 1,0 ccm Samandarin 1 : 1000 intravenös 0,00047 g kg. Injektionsdauer 30 Sekunden. Sofort nach Beendigung der Injektion Atmung vertieft und beschleunigt, 64 pro Minute. Kopf wird aufgerichtet, Tier setzt sich in Bauchlage, schwankt mehrmals hin und her, um dann ruhig mit erhobenem Kopf zu sitzen.

17^{53} Tier fängt an zu laufen, taumelt dabei (Ataxie), bleibt aber in Bauchlage mit aufgerichtetem Kopf.

17^{54} Beim Versuch, das Tier in Seitenlage zu bringen, richtet sich das Kaninchen von selbst wieder auf. Atmung jetzt 50 pro Minute.

17^{56} Die Wirkung des Samandarins scheint langsam nachzulassen. Tier sitzt zwar noch aufrecht, richtet sich aber, wenn man es auf die Seite legt, nur langsam und unvollkommen auf.

17^{59} 1,0 ccm Samandarin 1 : 1000 intravenös 0,00047 g kg. Injektionsdauer 15 Sekunden. Sofort Wenden und Drehen des Kopfes, Tier sitzt munter und aufrecht, Atmung beschleunigt und vertieft. Frequenz 80 pro Minute.

18^{01} Tier bewegt sich spontan, läßt sich nicht mehr auf die Seite legen. Beim Kneifen in den Schwanz springt das Tier fort.

18^{05} Atmung 66 pro Minute.

18^{06} Tier sitzt ruhig, etwas dösig, sonst aber in normaler Haltung.
18^{16} Zustand unverändert.
18^{40} Atmung 56 pro Minute. Wieder schlafartiger Zustand. Tier reagiert nicht, wenn man es bewegt. Reflexe noch vorhanden.

Versuch vom 5. III. 1935.

Kaninchen schwarz 2,02 kg.

16^{55} 2 g Paraldehyd durch Schlundsonde peroral 1 g kg.
17^{39} Tier liegt in Seitenlage ruhig „schlafend", Reflexe stark herabgesetzt, aber nicht ganz aufgehoben. Atmung 34 pro Minute.
17^{40} 1,0 ccm Samandaron 1 : 1000 intravenös 0,00049 g kg, Injektionsdauer 30 Sekunden.
17^{42} Bisher keine sichtbare Wirkung, Atmung 34 pro Min.
17^{44} Nochmals 1,0 ccm Samandaron 1 : 1000 intravenös 0,00049 g kg, Injektionsdauer 15 Sekunden.
Danach kein Aufrichten, keine Bewegungsäußerungen, einzig und allein schwache Beschleunigung und mäßige Vertiefung der Atmung.
17^{46} Unverändert.
17^{48} Atmung wieder 34 pro Minute.
17^{55} Atmung 34 pro Minute.
18^{05} Zustand unverändert, Tier liegt immer noch in Seitenlage. Atmung etwas schneller, 40 pro Minute.
18^{15} 1,0 ccm Samandarin 1 : 1000 intravenös 0,00049 g kg, Injektionsdauer 15 Sekunden. Sofort Aufrichten des Kopfes, Atmung erheblich beschleunigt. (58 pro Minute) und stark vertieft. Tier sitzt jetzt in Bauchlage, bewegt den Kopf hin und her.
18^{42} Atmung 42 pro Minute, Tier in Seitenlage, schlafartiger Zustand.

Aus den Paraldehydversuchen ergibt sich zunächst wie bei den Versuchen am urethanisierten Kaninchen,

daß das Samandarin eine ungleich stärkere analeptische Wirkung als das Samandaron besitzt. Beide Tiere, von fast genau gleichem Gewicht, wiesen den gleich tiefen „Schlafzustand" auf. Während aber selbst zweimalige Injektion von 1,0 ccm Samandaron 1 : 1000 0,00049 g kg. zusammen 0,00098 g kg, nicht einmal eine sichtbare Wirkung auf die Atmung geschweige denn eine, wenn auch nur bescheidene Aufhebung des Schlafzustandes herbeiführte, bewirkte Samandarin schon nach der ersten Injektion (0,00047 g kg) nicht nur eine bedeutende Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, sondern auch eine völlige Aufhebung des Schlafzustandes. Diese Wirkung hielt allerdings nur 5 Minuten an, trat aber nach einer zweiten ebensogroßen Samandarindosis wieder und zwar in noch stärkerem Maße auf. Daß das Fehlen der analeptischen Wirkung des Samandarons nicht auf einer abweichenden Reaktionsweise des benutzten Tieres beruhte, zeigte sich daran, daß auch bei diesem Tier, wie aus dem Versuch vom 5. III. 1935 hervorgeht, eine nachfolgende Samandaringabe eine kräftig belebende Wirkung ausübte. Da bei den Larvenversuchen auch das Samandaron eine analeptische Wirkung gezeigt hatte, dürfte vielleicht doch anzunehmen sein, daß auch bezüglich der analeptischen Wirkung Samandarin und Samandaron qualitativ übereinstimmen, und daß auch hier nur quantitative Wirkungsunterschiede die Ursache für die verschiedenen Befunde bei den vorstehenden Kaninchenuntersuchungen darstellen.

III. Blutdruckversuche mit Samandarin und Samandaron am Kaninchen.

Im Verfolg der analeptischen Wirkung mußte es von besonderem Interesse sein, auch die Blutdruckwirkung von Samandarin und Samandaron zu prüfen. Für das Salamandergift war schon durch die Untersuchungen von *Phisalix* und *Langlois* [12]) sowie von *Faust* [13 14]) eine blut-

drucksteigernde Wirkung am Hund gefunden worden. Da aber diese Forscher (auch *Faust*[1]) hatte damals noch nicht das von ihm später isolierte und kristallisierte Samandarinsulfat[1]) zur Verfügung, sondern ein Rohalkaloidextrakt) mit verunreinigten Präparaten gearbeitet hatten, erschien eine Nachprüfung erforderlich.

Als Versuchstier wählte ich das Kaninchen. Die Versuchsanordnung war folgende: Die subkutan mit Urethan 1,0 bis 1,2 g kg narkotisierten Kaninchen wurden nach Eintritt der Narkose in der üblichen Weise durch Freilegung der Luftröhre, der Vena jugularis auf der einen und der Arteria carotis auf der anderen Seite sowie durch Freilegen der Nervi vagi vorbereitet. In die Vena jugularis wurde eine mit Hahn versehene Metallkanüle eingebunden, in die Carotis eine der gebräuchlichen Glaskanülen eingeführt. Die Übertragung des Druckes geschah unter Zwischenschaltung einer 25% igen Magnesiumsulfatlösung als Absperrflüssigkeit auf ein Quecksilbermanometer, dessen Schreibvorrichtung den Druck auf der Trommel eines Schleifenkymographions verzeichnete. Nach Einbinden einer Trachealkanüle ließ ich die Atmung durch eine Marey'sche Kapsel ebenfalls auf der Trommel verzeichnen.

Im Folgenden wird einer von diesen Versuchen (s. Seite 32) beschrieben, und mit 2 Kurven (s. S. 33) belegt.

Aus diesen und weiteren Blutdruckversuchen geht hervor, daß sowohl Samandarin als auch Samandaron blutdrucksteigernd wirkten, und zwar trat diese Blutdrucksteigerung gemeinsam und etwa gleichzeitig mit der Steigerung der Atemtätigkeit ein. Im allgemeinen lag allerdings die atemerregende Schwellendosis etwas niedriger als die blutdrucksteigernde. Dieses Zusammentreffen der Blutdrucksteigerung und Atemerregung sprechen ebenso wie die oben erwähnten früheren Versuche von *Phisalix* und *Langlois*[1]) sowie von *Faust*[1]), die an kuraresierten

Blutdruckversuch vom 28. II. 1935.

Kaninchen 2,06 kg; urethanisiert (1 g kg subkutan). Hg-Manometer in der Carotis, Atmung natürlich, Trachealkanüle, Marey'sche Kapsel. Injektion in die Vena jugularis (Dauerkanüle).

Zeit	Pharmaka intravenös	Blutdruckänderung in mmHg: + Zunahme − Abnahme	Atmung (Zahlen Frequenz/Min.)	Bemerkungen
10^{13}	—		35	Beginn
10^{16}	Samandarin 0,1 ccm 1‰ 0,00005 g kg	±0	36	keine Wirkung
10^{18}	Samandarin 0,25 ccm 1‰ = 0,00012 g kg	±0	36	„
10^{20}	Samandarin 0,5 ccm 1‰ 0,00025 g kg	±0	38	„
10^{32}	Samandarin 1,0 ccm 1‰ 0,0005 g kg	+ 17, steiler Anstieg, dann langsam weiteres Steigen bis + 19; 3 Min. auf dieser Höhe, dann langsames Absinken.	Frequenz von 38 auf 54, dann 60, nach 3 Min. 54. Atmung von Anfang an stark vertieft.	keine Krampferscheinungen. Kurve s. S. 33
10^{42} bis 11^{50}	—	Blutdruck hält sich auf annähernd derselben Höhe.	40	Pause
11^{51}	Samandaron 0,25 ccm 1‰ 0,00012 g kg	±0	39	keine Wirkung
11^{52}	Samandaron 0,5 ccm 1‰ 0,00025 g kg	±0	38	„
11^{55}	Samandaron 1,0 ccm 1‰ 0,0005 g kg	±0	42 keine Wirkung auf Atemtiefe	keine Blutdrucksteigerung
12^{12}	Samandaron 2,0 ccm 1‰ 0,001 g kg	+ 9 (maximal) langsam ansteigd, mehr als 3 Min anhaltend	64 nicht sehr vertieft	8 Min. nach der Injekt. Krämpfe. Kurve s. S. 33
12^{15} bis 13^{10}		—	56	Pause
13^{11}	Samandarin 2,0 ccm 1‰ 0,001 g kg	− 22 (maximal) steiler Anstieg	Atmung sofort stark beschleunigt und vertieft, dann 90, 100, nach 5 Min. noch 96.	n. ½ Min. Krämpfe. Aethernarkose, Versuch abgebrochen.

Abb. 1

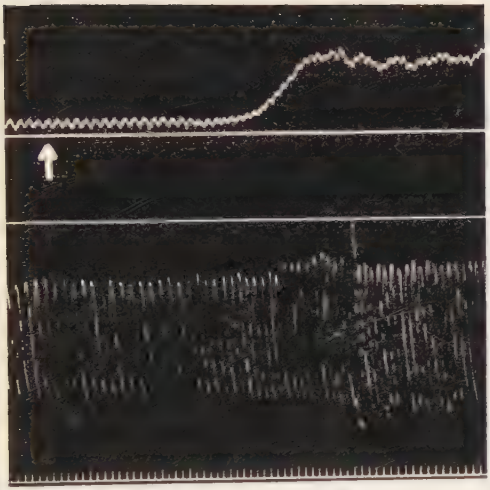


Abb. 1 und 2.

Kurve 1 u. 2: Blutdruckversuche am urethanisierten Kaninchen.

Abbildungen auf ½ linear verkleinert.

Erklärung zu Kurve 1 und 2:

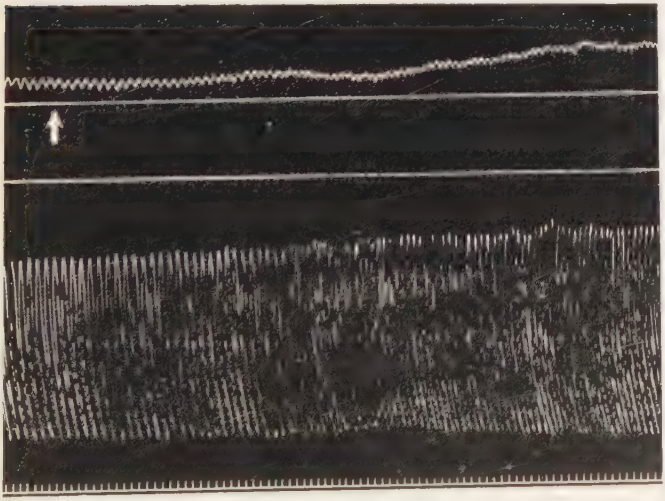
a) = Blutdruck (Hg-Manometer)

b) = Atmung (Marey'sche Kapsel)

c) Zeit in je 1 Sekunde

bei ▲ 1,0 ccm 1% Samandarin 0,0005 g kg in die Vena jugularis injiziert. (Injektionsdauer 30 Sekunden)

Abb. 2



a), b) und c) wie oben. Bei ▲ 2,0 ccm 1% Samandaron 0,001 g kg in die Vena jugularis injiziert. (Injektionsdauer 30 Sekunden)

Hunden ausgeführt wurden, für einen ausschließlich oder vorwiegend zentralen Angriffspunkt von Samandarin und Samandaron, der am Atemzentrum und Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata zu suchen ist. Daß die Medulla oblongata einen der Hauptangriffspunkte des Samandarins darstellt, hatte bereits *Geßner* [1,2] in der Analyse der Krampfwirkung festgestellt.

Durchschneidung der beiden Nervi vagi sowie Atropin hatten auf die Blutdruckwirkung keinen sichtbaren Einfluß. Dagegen wurde durch die Vagusdurchschneidung die nach Samandarin auftretende Krampfatmung deutlich regularisiert, vertieft und verlangsamt.

Da die blutdrucksteigernde Wirkung sowohl des Samandarins als auch des Samandarons erst durch solche Dosen zu erzielen war, die selbst am urethanisierten Tier nur knapp unterhalb der krampferzeugenden Dosen lagen, so verzichtete ich auf weitere Versuche am kuraresierten Tier und verweise im übrigen auf die schon oben angegebenen Versuche von *Phisalix* und *Langlois* [12] sowie von *Faust* [3].

Die Blutdruckwirkungen von Samandarin und Samandaron unterschieden sich nicht nur quantitativ dadurch, daß das Samandarin auch hierbei wirksamer war als das Samandaron, sondern auch qualitativ dadurch, daß das Samandarin zu einer schnelleren und steileren Blutdrucksteigerung führte als das Samandaron.

IV. Lokalanästhetische Wirkung von Samandarin und Samandaron nach Versuchen an der Hornhaut des Kaninchenauges.

Die lokalanästhetische Wirkung von Samandarin und Samandaron wurde vergleichend an der Hornhaut des Kaninchenauges geprüft, Versuchsanordnung wie bei *Möllenhoff* [5].

Die Ergebnisse finden sich in folgender Tabelle (S. 35).

Tabelle 11.
Die Prüfung auf lokalanästhetische Wirkung an der Hornhaut des Kaninchenauges.

Samandaron		Samandarin	
Konzentration	Dauer der Anaesthesie	Konzentration	Dauer der Anaesthesie
1:12500	0	1:10000	0
1:10000	11	1: 7500	10
1: 5000	21	1: 5000	18
1: 1000	67	1: 1000	58

0 keine Anaesthesie. Zahlen Dauer der Anaesthesie in Minuten. Eintritt der Anaesthesie stets sofort (nach 1 Minute langer Einträufelung)

Aus der Tabelle geht hervor, daß Samandaron wie Samandarin eine erhebliche lokalanaesthetische Wirkung aufweist, und zwar fand ich als lokalanaesthetische Schwellenkonzentration für Samandarin 1:7500, für Samandaron 1:10000.

Unter Berücksichtigung der bei dieser Methode nicht geringen und auf die Schwankung der Empfindlichkeit der Hornhaut verschiedener Kaninchenaugen zurückzuführenden Fehlerbreite ergibt sich somit, daß Samandaron als Lokalanaesthetikum mindestens ebenso stark, wenn nicht stärker wirkt als Samandarin. Bezüglich der praktischen Bedeutung dieses Befundes dürfte über das Samandaron als Lokalanaesthetikum dasselbe Urteil zu fällen sein wie über Samandarin (siehe *Geßner* und *Möllenhoff*[1]), nämlich, daß es ebenso wie Samandarin wegen der starken Krampfwirkung praktisch nicht in Frage kommen dürfte.

V. Versuche am Katzenauge in situ. (Prüfung auf Pupillenwirkung.)

Diese Versuche wurden hauptsächlich deswegen ausgeführt, weil sie geeignet schienen, einen etwaigen Angriffspunkt des Samandarins bezw. des Samandarons an

den Endigungen vegetativer Nerven festzustellen. Die Lösungen wurden in einer Menge von 0,25 ccm und einer Höchstkonzentration von 1 : 1000 unter Verschluß des Tränen-Nasenkanals in den Bindehautsack eingebracht und hierin eine Minute lang belassen. Sowohl bei Beobachtung im Tageslicht und im Halbdunkel (Prüfung auf miotische Wirkung) als auch bei starker Belichtung (Prüfung auf mydriatische Wirkung) konnte eine Pupillenwirkung weder nach Samandarin noch nach Samandaron (1 : 1000) nachgewiesen werden, sodaß eine Einwirkung von Samandarin und Samandaron auf die vegetativen Nerven des Auges, wenn auch nicht ausgeschlossen, so doch sehr unwahrscheinlich sein dürfte.

VI. Wirkung von Samandarin und Samandaron auf isolierte Organe.

a) Herz.

Die Versuche wurden an dem nach *Straub* isolierten Froschherzen von Rana esculenta ausgeführt. Da sich bei diesen Untersuchungen nichts Besonderes ergab, verzichte ich auf die Wiedergabe der Protokolle und Kurven und bringe nur kurz das Ergebnis der Untersuchungen. Samandaron wirkte am Herzen qualitativ wie Samandarin. Es zeigten sich: Abnahme der Hubhöhen, Frequenzabnahme, nach stärkeren Konzentrationen Ueberleitungsstörungen und diastolischer Stillstand, der sich durch Ringerlösung oder Adrenalin aufheben ließ, durch Atropin aber nicht zu beeinflussen war. Quantitativ wirkte Samandaron etwas schwächer als Samandarin (s. *Geßner*[1], Habil. Schrift S. 238, Abb. 2). Während die Konzentrationen 1 : 100000, 1 : 50000 und 1 : 25000 keine Wirkung zeigten, stellte ich nach Einwirkung von Samandaron 1 : 10000 eine deutliche Abnahme der Hubhöhen und Bradykardie fest. Samandaron 1 : 5000 führte bereits zum Stillstand.

Da es den Anschein hatte, daß Samandaron in schwachen Konzentrationen gelegentlich eine Vergrößerung der Amplituden erzeugte, prüfte ich am künstlich geschädigten Herzen, ob das Samandaron etwa eine analeptische, positiv inotrope Wirkung entfalten könnte. Es zeigte sich aber, daß das durch Chloralhydrat 1 : 500 geschädigte Herz durch Samandaron 1 : 100000 bis 1 : 50000 antagonistisch nicht beeinfußt wurde.

b) Gefäße.

Die Wirkung von Samandaron auf die Blutgefäße untersuchte ich am Läwen-Trendelenburg'schen Froschgefäßpräparat. In der Methotik verfuhr ich wie *Möllenhoff*'. Das Versuchsergebnis ist in folgender Zusammenstellung, in der ich die Werte von *Möllenhoff* für Samandarin zum Vergleich mit aufgeführt habe, wiedergegeben.

Tabelle 12.

Versuche am Läwen-Trendelenburg'schen Froschgefäßpräparat.

1.) Samandarin (Werte von Möllenhoff)		2.) Samandaron (eigene Werte)	
1 : 100000 - 1 : 10000 Keine Wirkung		1 : 100000 - 1 : 10000 Keine Wirkung	
1 : 1000 Erhebliche Abnahme der Durchflußmenge, durch Ringerlösung reversibel:		1 : 1000 Erhebliche Abnahme der Durchflußmenge, durch Ringerlösung reversibel	
Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.
Ringer	2,4 2,4 2,4 2,4	Ringer	2,9 2,9 3,0 3,0
Samandarin 1 : 1000	2,15 1,9 1,85	Samandaron 1 : 1000	2,9 2,0 1,6
Ringer	2,2 / 2,3 2,4 / 2,4	Ringer	2,0 / 2,3 2,5 2,8

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß Samandaron in den Konzentrationen 1 : 100000 — 1 : 10000 die Froschblutgefäße unbeeinflußt ließ, während Samandaron 1 : 1000 wie auch Samandarin 1 : 1000 eine reversible Gefäßverengerung bedingte. Auch dieser Befund und das Fehlen einer unmittelbaren Wirkung auf Warmblütergefäße (Befunde von *Geßner*[3]) sprechen dafür, daß die blutdrucksteigernde Wirkung von Samandarin und Samandaron zentral bedingt ist.

c) Darm.

Die Darmwirkung des Samandarins ist bisher nur an der isolierten Froschkloake (*Geßner*[1] sowie *Geßner* und *Möllenhoff*[7]) untersucht worden. Ich wählte den isolierten Warmblüterdarm (Kaninchendünndarm), um einen Vergleich der Darmwirkung von Samandarin und Samandaron durchzuführen. Nach der Methode von Magnus wurden die Darmstücke bei 38° Cels. in Tyrodelösung, die ständig von Sauerstoff durchperlt war, aufgehängt und ihre Tätigkeit in der üblichen Weise durch genügend entlastete Schreibhebel auf der Trommel eines Kymographions verzeichnet. Die hierbei benutzte, von *Gürber* angegebene und von *Geßner* mehrfach beschriebene Apparatur gestattete die Prüfung von je zwei Darmstücken gleichzeitig. Die Zufuhr der Pharmaka geschah in der von *Geßner* angegebenen Weise. Alle Pharmakakonzentrationen bedeuten die am Darmstück effektiv zur Einwirkung gelangenden Endkonzentrationen.

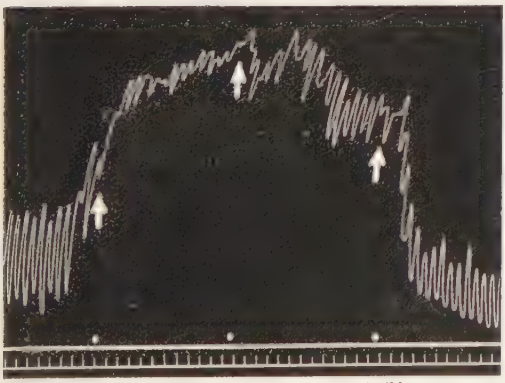
Am spontan tätigen, isolierten Kaninchendünndarm waren Samandarin und Samandaron in den Konzentrationen 10^{-5} bis 10^{-6} völlig wirkungslos. Samandarin 1 : 100000 bewirkte bereits eine deutliche Abnahme der Pendelamplituden, ohne daß der Tonus verändert wurde. Qualitativ und quantitativ die gleiche Wirkung sah ich nach Samandaron 1 : 50000. In anderen Versuchen war

die wirksame Schwellenkonzentration des Samandarins 1 : 500000, die von Samandaron 1 : 250000. Höhere Konzentrationen beider Alkaloide (10^{-4}) führten sofort (Samandarin) oder nach 3 Minuten (Samandaron) ohne Tonussenkung zum Stillstand, der durch Tyrodespülung leicht aufzuheben war.

In weiteren Versuchen prüfte ich die Wirkung von Samandarin und Samandaron auf den künstlich erregten Darm, und zwar verwendete ich zur Erregung der Darmtätigkeit die parasympathikotrop wirksamen Pharmaka Pilokarpin und Acetylcholin, sowie das muskulär angreifende Bariumchlorid. Beispiele dieser Versuche sind in den Kurven 3 und 4 (Seite 40) wiedergegeben:

Abbildung 3.

Kurve 3: Isolierter Kaninchendünndarm nach Magnus in 20 ccm Tyrode, bei 38° Cels., 8-fache Vergrößerung. Zeit in je 6 Sekunden.



T +B +S +S'

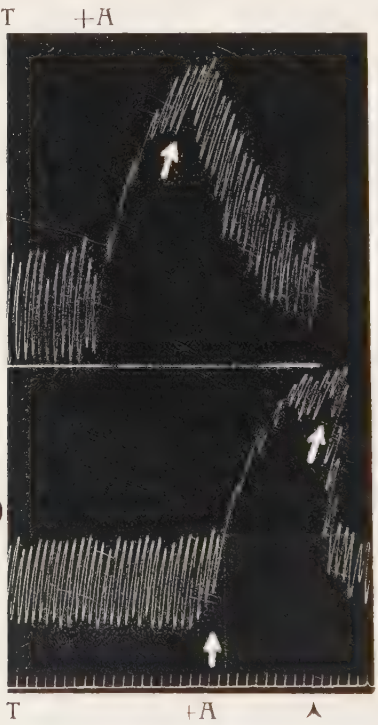
Original auf ⅓ linear verkleinert

Erklärung zu Kurve 3:

T Tyrode, +B Zugabe von 0,8 ccm 10‰ Ba Cl_2 zu 20 ccm Badflüssigkeit Ba Cl_2 1 : 2500; +S Zugabe von 0,2 ccm Samandarin 1 : 10000 1 : 1000000; +S' Zugabe von 0,2 ccm Samandarin 1 : 1000 – 1 : 100000.

Abbildung 4.

Kurve 4: Isolierter Kaninchendünndarm nach Magnus 2 verschiedene Abschnitte in je 20 ccm Tyrode, bei 38° C., 8-fache Vergrößerung. Zeit in je 6 Sekunden.



Erklärung zu Kurve 4:

a) T = Tyrode, +A: Zugabe von 0,2 ccm Acetylcholin 10^{-5} zu 20 ccm = 1 : 10000000. ⅄ Zugabe von 0,2 ccm Samandaron 10^{-3} zu 20 ccm Badflüssigkeit = 1 : 100000.

b) T = Tyrode, +A wie bei a), beim zweiten⅄ = Zugabe von 0,4 ccm Samandaron 10^{-3} zu 20 ccm Badflüssigkeit = 1 : 50000.

Original auf ⅔ linear verkleinert.

In diesen Versuchen zeigte sich übereinstimmend, daß Samandarin und Samandaron die durch Pilokarpin, Acetylcholin und Bariumchlorid künstlich erzeugte Erregung der Darmtätigkeit antagonistisch beeinflußten, und zwar wurde die Darmerregung in allen Fällen durch Samandarin 1 : 100000, durch Samandaron aber erst in der Konzentration 1 : 50000 aufgehoben. Die Tatsache, daß Samandarin und Samandaron die über die vegetativen Nerven durch Pilokarpin und Acetylcholin erzeugte Darmerregung genau so stark antagonistisch beeinflußten

wie die muskuläre Erregung durch Bariumchlorid, spricht für den muskulären Angriffspunkt der lähmenden Wirkung von Samandarin und Samandaron, der am Amnion des Hühnereies für Samandarin bereits von *Geßner*[1] nachgewiesen wurde. Die am Hühneramnion beobachtete erregende Wirkung von Samandarin trat am isolierten Kaninchendarm nicht in die Erscheinung.

VII. Die pharmakologische Wirkung verschiedener anderer Umwandlungsprodukte des Samandarins und die Prüfung von Solanidin und Solanin auf Krampfwirkung.

1. Umwandlungsprodukte des Samandarins.

a) N-Methyl-Samandarin-Jodmethylat.

Durch Methylierung des Samandarins mit Jodmethyl erhielt *Schöpf*[2] das quartäre N-Methyl-Samandarin-Jodmethylat. $C_{28}H_{40}O_4NJ$ (Mol. Gew. 461,4; Schmelzpunkt 271 bis 272° C.), in Wasser verhältnismäßig leicht löslich (bis 1%). Am Frosch blieb von diesem Präparat 0,025 bis 0,043 g/kg ohne jede Wirkung. Höhere Dosen wurden nicht verabreicht, da der Vorrat an Substanz durch die zuvor ausgeführten Mäuseversuche erschöpft war. An der weißen Maus (subkutan und intravenös zugeführt) zeigte sich nach wirksamen Dosen ein Vergiftungsbild, das mit eigenartigen Wackelbewegungen und Ataxie eingeleitet wurde. Sehr bald traten dann, besonders nach tödlichen Dosen, Atemstörungen ein. Der Tod erfolgte in jedem Falle durch primäre Atemlähmung, der bei subkutaner Zufuhr Erstickungskrämpfe vorausgingen. Eine krampferregende Wirkung im Sinne des Samandarins fehlte dem Präparat vollkommen, ebenso die charakteristische Schwanzreaktion. Nicht einmal Steigerung der Reflexerregbarkeit kam zur Beobachtung. In der folgenden

Tabelle 13 findet sich die Zusammenstellung der zur Ermittlung der Dosis letalis minima ausgeführten Untersuchungen.

Tabelle 13.

Ermittlung der D. l. m. von N-Methyl-Samandarin-Jodmethylat für weiße Mäuse (durchschnittlich 18 g).

subkutan: (1% u. 1‰)		intravenös: (1‰)	
0,032 g kg	00	0,010 g kg	0
0,050 g kg	00	0,020 g kg	0
0,230 g kg	0	0,022 g kg	0
0,240 g kg	0	0,023 g kg	0
0,250 g kg	0	0,025 g kg	+
0,250 g kg	+	0,027 g kg	+
0,260 g kg	+	0,030 g kg	+
0,300 g kg	+	0,030 g kg	+

00 keine Vergiftungserscheinungen, 0 Vergiftungserscheinungen, aber überlebend, + = tot.

Danach beträgt die D. l. m. von N-Methyl-Samandarin-Jodmethylat für weiße Mäuse bei subkutaner Injektion 0,25 g kg, bei intravenöser Zufuhr 0,025 g kg. N-Methyl-Samandarin-Jodmethylat ist danach ganz bedeutend weniger giftig als Samandarin (D. l. m. subkutan 0,0034 g kg, intravenös 0,0019 g kg). Außerdem fehlt diesem Präparat die typische Krampfwirkung des Samandarins vollkommen.

b) Des-N-Dimethyl-Samandarin.

Dieses durch den Hofmann'schen Abbau zu 90% aus dem N-Methyl-Samandarin-Jodmethylat erhalten Präparat, $C_{21}H_{35}O_2N$ (Mol. Gew. 333,3; Schmelzpunkt 191° C.), ließ sich mit Salzsäure als Chlorhydrat nur schwer (bis 1‰) in Lösung bringen. Am Frosch war Des-N-Dimethyl-

Samandarin bis zu 0,03 g kg, an der Maus subkutan bis 0,075 g kg, intravenös bis 0,031 g kg, bei der Ratte subkutan bis 0,05 g kg wirkungslos. Höhere Dosen konnten in wässriger Lösung wegen der Schwerlöslichkeit nicht eingespritzt werden. In Oel (Ol. olivar.) zu 1‰ gelöst, hatte Des-N-Dimethyl-Samandarin subkutan an der Maus bis 0,1 g kg keine Wirkung, während 0,23 g kg zu sehr heftigen, klonischen, typisch samandarinartigen Krämpfen führte. Streckkrämpfe fehlten allerdings ganz. Nach letalen Dosen war die Todesursache primärer Atemstillstand, die Dos. let. min. betrug für Mäuse subkutan 0,26 g kg. Des-N-Dimethyl-Samandarin wirkte somit zwar samandarinähnlich, erwies sich aber als bedeutend (etwa 100 mal) weniger wirksam als Samandarin.

c) Methyl-Samandiol.

Methyl-Samandiol, $C_{21}H_{33}O_3N$ (Mol. Gew. 321,4; Schmelzpunkt 170 bis 172°), mit ~~einem~~ 2 sekundären alkoholischen Hydroxylen entstanden bei der Umsetzung des Samandarins mit Grignard-Verbindungen, stand mir nur in der geringen Menge von 5 mg als verhältnismäßig leicht zu 1‰ lösliches Chlorhydrat zur Verfügung. Versuche wurden nur an der Maus ausgeführt. Subkutan war Methyl-Samandiol 0,095 bis 0,05 g kg wirkungslos, intravenös traten nach 0,025 bis 0,036 g kg ebenfalls keine Vergiftungserscheinungen auf. Dagegen führte bei einer Maus von 21,5 g 1 ccm 1‰ Methyl-Samandiol-HCl = 0,047 g kg (innerhalb 60 Sekunden intravenös injiziert) schon während der Injektion zu Krämpfen, die sich nach dem Losbinden des Tieres als heftige klonische Schleuderkrämpfe erwiesen, nur 5 Sekunden anhielten und dann klonischen feinschlägigen Zuckungen der Extremitäten Platz machten. Während der Krämpfe lag das Tier in Seitenlage, alle Reflexe einschließlich des Kornealreflexes waren erloschen, die Atmung war regelmäßig und stark verlangsamt. 1‰

Minute nach Beginn der Injektion trat Atemstillstand ein. Die Sektion zeigte, daß das Herz noch regelmäßig und kräftig schlug und erst 15 Minuten später zum Stillstand kam. Das Methyl-Samandiol erwies sich somit als typisches Krampfgift. Allerdings fehlten die für Samandarin charakteristischen Streckkrämpfe.

d) Methyl-Samandion.

Methyl-Samandion, $C_{20}H_{31}O_2N$ (Mol. Gew. 317,3; Schmelzpunkt 124 bis 126° Cels.), ein Keton, entstanden durch Oxydation von Methyl-Samandiol, ließ sich als Chlorhydrat zu 1‰ lösen und wurde wegen der geringen Menge ebenfalls nur an der Maus geprüft. Subkutan war 0,024 g kg unwirksam, nach 0,035 g kg subkutan traten an der Maus sehr heftige und typisch samandarinähnliche Krämpfe auf. Das Schwanzphänomen und Kaukrämpfe waren besonders gut ausgeprägt. Intravenös blieb 0,004 g kg ohne Wirkung, nach 0,015 g kg zeigten sich Standartenstellung des Schwanzes und Steigerung der Erregbarkeit, Symptome, die nach 1 Minute bereits vorüber waren; 0,03 g kg erzeugte einen typischen samandarinartigen Krampfzustand mit Schwanzphänomen, Schleuderkrämpfen, Kaukrämpfen und Tetanus. Nach $^3/_4$ Minute waren die Krämpfe vorüber. Für weitere Versuche war keine Substanz mehr vorhanden.

e) Phenyl-Samandiol.

Phenyl-Samandiol, $C_{25}H_{37}O_2N$ (Mol. Gew. 383,4; Schmelzpunkt 194 bis 196° Cels.), im ganzen 4 mg, löste sich als Hydrochlorid zu 1‰. Subkutan war 0,023 g kg unwirksam, intravenös traten nach 0,027 g kg sofort sehr typische samandarinartige Krämpfe auf. Auch das Schwanzphänomen war sehr ausgeprägt. Ferner zeigte sich hier das schon von *Möllenhoff*[8] beim Kaninchen beobachtete Hocksteigen der Tiere auf die Hinterpfoten (Männchen-

stellung). Auch an Salamanderlarven traten die typischen klonisch-tonischen Krämpfe und anschließend Lähmung ein. Bei den Larven bedingte Phenyl-Samandiol 1 : 10000 schon nach 3 Minuten Ausbruch der Krämpfe, nach 12 Minuten reversible Lähmung.

f) Phenyl-Samandion.

α-Phenyl-Samandion, $C_{25}H_{33}O_2N$ (Mol. Gew. 379,3; Schmelzpunkt 184 bis 185° Cels.), löste sich auch nach Zusatz von HCl und Aufkochen nur sehr schwer, jedenfalls nicht einmal zu 1‰. Bei der Maus (21,8 g) war 0,5 ccm der gesättigten, neutralisierten Lösung und beim Meerschweinchen (282 g) 10 ccm der gesättigten Lösung subkutan ohne jede Wirkung. Weitere Versuche mit wässrigen Lösungen scheiterten an der Schwerlöslichkeit der Substanz. In Oel zu 1% gelöst, hatte Phenyl-Samandion subkutan bei der Maus bis 0,6 g kg ebenfalls keine Wirkung. Daß aber auch dieses Präparat Krampfwirkung besitzt, ging aus Versuchen an Salamanderlarven hervor, die in einer Lösung von 1 : 10000 heftige klonische Krämpfe bekamen.

g) N-Benzoyl-Samandaron.

N-Benzoyl-Samandaron, $C_{26}H_{33}O_3N$ (Mol. Gew. 407,4; Schmelzpunkt 249 bis 250° Cels.), war auch nach Zusatz von Salzsäure und Erhitzen völlig wasserunlöslich und und wurde deswegen in Oel, in dem es sich erst beim Erwärmen zu 1% löste. Mäusen eingespritzt. Subkutan war dieses Präparat bei der Maus bis 0,5 g kg unwirksam, intravenöse Injektion verbot sich wegen der öligen Natur der Lösung.

h) Oxydihydro-des-N-Dimethyl-Samandaron.

Oxydihydro-des-N-Dimethyl-Samandaron, $C_{21}H_{31}O_3N$ (Mol. Gew. 349,3; Schmelzpunkt 139 bis 140° Cels.), aus

dem Samandaron beim Hofmann'schen Abbau erhalten, ließ sich als Chlorhydrat zu 1% lösen. An der Maus war dieses Präparat subkutan bis 0,1 g kg, intravenös bis 0,04 g kg unwirksam. Wirksame, nicht tödliche Dosen (subkutan 0,13 g kg, intravenös 0,05 g kg) erzeugten folgende Vergiftungserscheinungen: Wackeln der Tiere, Zitterbewegung des Kopfes und der Extremitäten, vorübergehend Lähmungszustand mit verlangsamter Atmung. Die Erholung verlief sehr zögernd. Letale Dosen führten schnell zur Lähmung und zum primären Atemstillstand, dem Erstickungskrämpfe vorausgingen. Samandarinartige Krämpfe und die übrigen für Samandarin charakteristischen Erscheinungen fehlten ganz. Die Dos. let. min. betrug für Mäuse subkutan 0,18 g kg, intravenös 0,06 g kg.

i) Samandeson.

Samandeson, $C_{21}H_{33}O_3N$ (Mol. Gew. 347,4; Schmelzpunkt 190 bis 192° Cels.), entstanden durch Oxydation aus dem Oxydihydro-des-N-Dimethyl-Samandaron, löste sich als Chlorhydrat zu 1:500. Diese Lösung hatte an weißen Mäusen bis 0,09 g kg subkutan keine Wirkung. Die Dos. let. min. war subkutan 0,12 g kg, intravenös 0,06 g kg. Diese Gaben töteten nach vorausgehender Lähmung, während Krämpfe niemals zu beobachten waren. Zu 1% in Oel gelöst, war Samandeson subkutan bis 0,11 g kg wirkungslos, während 0,12 g kg wie in wässriger Lösung die Dos. let. min. war und ohne Krämpfe zur tödlichen Lähmung führte.

2. Solanidin und Solanin.

Von den beiden Pharmaka war Solanin als Hydrochlorid leicht in Wasser löslich, Solanidin dagegen nur in Oel. Verwendet wurde Solaninhydrochlorid in 0,5%iger wässriger, Solanidin als Base in 1%iger öliger Lösung. Larvenversuche ergaben, daß Solanin 10^{-3} und 10^{-4} Lähmung und Tod der Tiere ohne vorherige Krämpfe herbeiführten, während 10^{-5} und 10^{-6} keine Wirkung hatten.

Am Frosch war 0,017 bis 0,024 g kg wirkungslos. An der Maus zeigten sich nach intravenöser Injektion von 0,019 bis 0,05 g kg keine Besonderheiten, 0,06 bis 0,2 g kg riefen innerhalb einer halben Minute den Tod der Tiere im Lähmungszustand hervor, ohne daß sich vorher Krampferscheinungen gezeigt hatten. Subkutane Injektion von Solanin 0,04 bis 0,4 g kg blieb wirkungslos.

Subkutane Injektion von Solanidin (0,04 bis 0,41 g kg) hatte an der weißen Maus keine Wirkung, höhere Dosen konnten nicht angewendet werden, und intravenöse Injektion verbot sich wegen der öligen Lösung. Aus den Untersuchungen an der Maus ergaben sich somit keinerlei Anhaltspunkte für eine etwaige krampferregende Wirkung von Solanin und Solanidin.

C. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die vorliegenden Untersuchungen brachten nicht nur eine Bestätigung der früheren Befunde von *Geßner* sowie von *Geßner* u. *Möllenhoff* bezüglich der Krampfwirkung des Hauptalkaloides Samandarin auf Kaltblüter und Warmblüter, sondern darüber hinaus eine Erweiterung unserer Erkenntnisse über die pharmakologische Wirkung des Samandarins auf den Blutdruck und die Atmung von Warmblütern, über die analeptische Wirkung des Samandarins auf Salamanderlarven und auf das Kaninchen, und endlich über die pharmakologische Wirkung auf die Pupille des Katzenauges und auf den isolierten Darm des Kaninchens.

Die pharmakologische Prüfung der von *Prof. Schöpf* bei der Konstitutionserforschung des Samandarins gewonnenen, im natürlichen Salamandergift nicht vorkommenden Umwandlungsprodukte des Samandarins wurde vor allem in der Absicht unternommen, hierbei etwaige Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung aufdecken zu können. Bei diesen Untersuchungen

zeigte sich nun, daß das Samandaron, das als Keton aus dem Samandarin durch Oxydation der Gruppe CHOH gewonnen wurde, qualitativ und, wenigstens annähernd auch quantitativ in seiner Wirkung mit dem Samandarin übereinstimmt, was als Beweis dafür angesehen werden darf, daß die typische Samandarinwirkung nicht an die Konfiguration des Samandarins als sekundärer Alkohol gebunden sein kann. Krampfwirkung zeigten außer dem Samandaron die bisher wegen der geringen Mengen, die mir zur Verfügung standen, nur orientierend geprüften Umwandlungsprodukte Methyl- und Phenylsamandiol, die beide zwei alkoholische Hydroxylgruppen aufweisen, sowie das Methylsamandion, das ein Diketon darstellt. Das analog gebaute Phenylsamandion war an der Maus bis zu 0,6 g/kg unwirksam, erzeugte aber bei Salamanderlarven heftige klonische Krämpfe. Wichtig ist die Tatsache, daß Veränderungen am Stickstoff des Samandarins, wie sie in den Präparaten N-Methyl-Samandarin-jodmethylat, dem Oxydihydro-des-N-dimethylsamandaron und dem aus ihm durch energische Oxydation enstehenden Samandeson vorlagen, die typische Krampfwirkung des Samandarins völlig aufheben. Dagegen erwies sich Des-N-Dimethylsamandarin als Krampfgift mit typisch samandarinartiger, allerdings 100 mal schwächerer Wirkung. Bemerkenswert ist auch die Feststellung, daß das pflanzliche Alkaloid Solanidin und das zugehörige Glyko-Alkaloid Solanin keine Krampfwirkung besitzen. Für den analytischen Chemiker dürften die gefundenen Beziehungen zwischen Konstitution und pharmakologischer Wirkung trotz ihrer Unvollständigkeit nicht ohne Bedeutung sein, für den Pharmakologen sind sie auf jeden Fall von Interesse.

D. Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit lieferte weitere Beiträge zur Pharmakologie des von *Schöpf* isolierten reinen Salamanderalkaloides Samandarin. Ferner wurde erstmalig eine pharmakologische Analyse von Samandaron, sowie eine orientierende Untersuchung einer Reihe anderer von *Schöpf* dargestellter und bisher noch nicht untersuchter Umwandlungsprodukte des Samandarins ausgeführt. Endlich wurden Solanin und Solanidin auf etwaige Krampfwirkung geprüft.

1. Samandarin:

Die bereits durch *Geßner* sowie durch *Geßner* und *Möllenhoff* ermittelten Ergebnisse über die pharmakologische Wirkung, insbesondere die Krampfwirkung des Samandarins, konnten voll bestätigt werden. Neu ermittelt wurden folgende Ergebnisse:

Samandarin hatte eine erhebliche analeptische Wirkung, die sich sowohl an Salamanderlarven (Narkose durch Aethylalkohol, Chloralhydrat, Avertin, Veronal und Kava-Kava) als auch am Kaninchen (Narkose durch Urethan und Paraldehyd) zeigen ließ. Am Kaninchen zeigte sich nach Samandarin eine bedeutende Erregung der Atmung, die sowohl in einer Zunahme der Frequenz als auch der Atemtiefe zum Ausdruck kam.

Samandarin steigerte den Blutdruck des narkotisierten Kaninchens, aber erst in solchen Gaben, die selbst am narkotisierten Tier nur knapp unterhalb der krampferzeugenden Dosen lagen. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Samandarin erwies sich als rein oder überwiegend zentral bedingt.

Samandarin (1 : 1000) hatte keinen Einfluß auf die Pupille des Katzenauges in situ.

Samandarin bewirkte am isolierten Kaninchendünndarm in den Konzentrationen von 1 : 500000 bezw. 1 : 100000 an eine deutliche Abnahme der Pendelamplituden ohne Tonusänderung. Höhere Konzentrationen (1 : 10000) führten sofort ohne Tonussenkung zum reversiblen Stillstand. Am künstlich erregten Darm wirkte Samandarin 1 : 100000 gegenüber den parasympathikotrop erregenden Pharmaka Pilokarpin und Acetylcholin und gegenüber dem muskulär erregenden Bariumchlorid in gleicher Stärke antagonistisch, woraus auf einen muskulären Angriffspunkt des Samandarins am Darm geschlossen wurde.

2. Samandaron.

Es wurden geprüft: Die Krampfwirkung, die analeptische Wirkung, die Blutdruckwirkung, die lokalanästhetische Wirkung, die Pupillenwirkung sowie die Wirkung auf isolierte Organe (Herz, Gefäße, Darm) und zwar stets im Vergleich mit Samandarin.

Samandaron wirkte qualitativ im ganzen (insbesondere bezüglich der Krämpfe) genau wie Samandarin, quantitativ wurde es ebenso, teils etwas weniger, wirksam befunden wie Samandarin.

Für Salamanderlarven betrug die krampferzeugende Schwellenkonzentration von Samandaron 1 : 100000, von Samandarin 1 : 75000 bis 1 : 100000.

Für Frösche betrug die Dosis letalis minima von Samandaron 0,0187 g kg, von Samandarin 0,0189 g kg. Für Mäuse wurde bei subkutaner Injektion als D. l. m. von Samandaron 0,0062 g kg, von Samandarin 0,0034 g kg, bei intravenöser Injektion als D. l. m. von Samandaron 0,0026 g kg, von Samandarin 0,0019 g kg gefunden.

Für Kaninchen betrug die D. l. m. bei intravenöser Injektion von Samandaron 0,002 g kg, von Samandarin 0,001 g kg.

Die analeptische und blutdrucksteigernde Wirkung von Samandaron war bedeutend geringer als die von Samandarin. Die Blutdrucksteigerung nach Samandaron war nicht nur etwa halb so stark, sondern auch weniger steil.

Die lokalanästhetische Wirkung von Samandaron und Samandarin war fast gleich.

Auf die Pupille des Katzenauges hatte auch Samandaron keinen Einfluß.

Am isolierten Froschherzen und an den Gefäßen des Frosches war Samandaron qualitativ und annähernd quantitativ von gleicher Wirksamkeit wie Samandarin. Am isolierten Kaninchendünndarm erwies sich Samandaron bei qualitativ gleicher Wirkung etwa halb so wirksam wie Samandarin.

3. Andere Umwandlungsprodukte des Samandarins.

a) Typisch samandarinähnliche Krampfwirkung zeigten:

Methyl-Samandiol (D. l. m. 0,047 g kg).

Methyl-Samandion (Krampfdosis subkutan 0,035 g kg, intravenös 0,03 g kg).

Phenyl-Samandiol (Krampfdosis intravenös 0,027 g kg).

Phenyl-Samandion (Krämpfe durch 1:10000 bei Salamanderlarven).

Des-N-Dimethyl-Samandarin (Krampfdosis 0,23 g kg, D. l. m. 0,3 g kg).

b) Ohne Krämpfe hervorzurufen, führten zu Lähmungserscheinungen und zum Tod:

N-Methyl-Samandarin-Jodmethylat (D. l. m. subkutan 0,25 g kg, intravenös 0,025 g kg).

Oxydihydro-des-N-Dimethyl-Samandaron (D.l.m. subkutan 0,18 g kg, intravenös 0,06 g kg).

Samandeson (D. l. m. subkutan 0,12 g kg, intravenös 0,06 g kg).

c) Unwirksam in den angewandten Dosen waren:

Phenyl-Samandion bis 0,6 g kg an der Maus subkutan.

N-Benzoyl-Samandaron bis 0,5 g kg an der Maus.

2. Solanidin und Solanin.

Solanidin und Solanin erzeugten bei der weißen Maus keine Krämpfe. Die D. l. m. betrug von Solanin intravenös 0,06 g kg, subkutan 0,4 g kg. Solanidin (subkutan bis 0,41 g kg) hatte keine Wirkung.

Zum Schluß spreche ich Herrn Prof. Dr. med. Otto Geßner für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen, für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche und für die Uebernahme des Referates meinen aufrichtigen Dank aus. Ferner danke ich dem Direktor des Institutes, Herrn Prof. Dr. med. Max Baur, für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes und für die Uebernahme des Korreferates.

Literatur.

1) **O. Geßner**: Habilitationschrift, Marburg 1926, Sitz.-Ber. d. Ges. zur Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg, 1926; **61**, 138—250.

2) **O. Geßner**: Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1927; **119**, 53

3) **O. Geßner**: „ „ „ „ „ 1928; **129**, 261

4) **O. Geßner**: „ „ „ „ „ 1932; **167**, 244.

5) **O. Geßner**: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1934; **82**, 95.

6) **O. Geßner** u. **K. Craemer**: Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1930; **152**, 229,

7) **O. Geßner** u. **P. Möllenhoff**: Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1932: **167**, 638.

8) **P. Möllenhoff**: Inaug.-Dissert. Marburg 1932.

9. **C. Schöpf** u. **W. Braun**: Liebigs Annalen der Chemie, 1934; **514**, 69—136.

10) **O. Geßner** u. **A. Behrends**: Klin. Wochenschr. 1933; S. 1450.

11) **O. Geßner**: Narkose und Anaesthesie, 1929; S. 129.

12) **Phisalix et Langlois**: Compt. rend. de l'académie des sciences, 1890; **109**, 482.

13) **E. St. Faust**: Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1898; **41**, 229.

14) **E. St. Faust**: „ „ „ „ „ 1900; **43**, 84.

Lebenslauf.

Am 10. Oktober 1907 wurde ich, Werner Esser, arischer Abstammung und evangelischen Bekenntnisses, als Sohn des Hauptlehrers Adolf Esser und seiner Ehefrau Emma geb. Vogel, zu Dortmund geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich nach Dortmund auf das Staatliche Gymnasium, wo ich Ostern 1928 die Reifeprüfung ablegte. Ich war dann ein Jahr als Praktikant in einer Maschinenfabrik tätig und ging darauf nach Stuttgart, um Technik zu studieren. Ostern 1931 kam ich zum Studium der Zahnheilkunde nach Marburg. Hier bestand ich im Herbst 1934 die zahnärztliche Prüfung und erhielt die Approbation als Zahnarzt. Vom 1. Dezember 1934 bis Ende März 1935 war ich im Pharmakologischen Institut zu Marburg mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren:

Baars, Baumann, Baur, Dittler, Eimer, Fliege, Geßner, Göppert, Grüneisen, Kunzendorf, Loebell, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, von Reckow, Rix, Seidel †, Strecker, Versé, Wiedhopf.